UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
UNITÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE
ANNÉE 1971 N° 64

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE DES TUBERCULOSES PULMONAIRES POLYRÉSISTANTES PAR ASSOCIATION RIFAMPICINE et ETHAMBUTOL

Thèse

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de médecine de Toulouse

PAR

LAHLOU SALAHEDDINE
Interne des Hôpitaux du Maroc
Né le 19 juin 1941 à Rabat (Maroc)

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

Membres du Jury

MM. DELAUDE	*Président*	
MIGUERES		
BOLLINELLI	*Assesseurs*	
LE TALLEC		
ALBAREDE		

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

Avril 1971

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE DES TUBERCULOSES PULMONAIRES POLYRÉSISTANTES PAR ASSOCIATION RIFAMPICINE et ETHAMBUTOL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0041

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
UNITÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 64

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE DES TUBERCULOSES PULMONAIRES POLYRÉSISTANTES PAR ASSOCIATION RIFAMPICINE et ETHAMBUTOL

Thèse

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de médecine de Toulouse

PAR

LAHLOU SALAHEDDINE
Interne des Hôpitaux du Maroc
Né le 19 juin 1941 à Rabat (Maroc)

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

Membres du Jury

MM. DELAUDE — *Président*
MIGUERES
BOLLINELLI — *Assesseurs*
LE TALLEC
ALBAREDE

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

Avril 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales, Toulouse-Purpan ..	M. MONNIER
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales, Toulouse-Rangueil. .	M. ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique. . . . . MM.	DARDENNE.
Clinique médicale Sud	GADRAT.
Clinique chirurgicale	FICAT.
Clinique chirurgicale A et gynécologie	POULHES.
Clinique chirur. B et du cancer.	GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	PASQUIÉ.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.....	RIEUNAU.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire.	ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	BAZEX.
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ.
Clinique maladies infectieuses. .	ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL.
Clinique médicale de la première enfance.	BARDIER.
Clinique de neuro-chirurgie....	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique.	GÉRAUD.
Clinique obstétricale.	PONTONNIER.
Clinique odonto-stomatologique .	CADENAT.
Clinique ophtalmologique.....	N...
Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET.
Clinique de pneumo-phtisiologie.	DELAUDE.
Clinique rhumatologique. . . . MM.	RUFFIÉ (R.).
Accouchement et obstétricie sociale.	MONROZIÉS.
Anatomie.	BASTIDE.
Anatomie pathologique.	FABRE (J.).
Anesthésie et réanimation.....	LARENG (L.)
Bactériologie et Virologie. . . Mme	ENJALBERT.
Biophysique médicale A ..... MM.	AUVERGNAT.
Biophysique médicale B	BRU.
Chimie biologique.	VALDIGUIÉ (P.)
Electro-radiologie.	MARQUÈS.
Embryologie générale.	BROUSSY (J.)
Hématologie.	RUFFIÉ (J.).
Histologie.	BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	N...
Cardiologie clinique et expérimentale	N...
Hygiène et médecine sociale ..	MONNIER.
Immunologie.	DUCOS.
Médecine légale et médecine du travail.	PLANQUES.
Pathologie chirurgicale.	DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale.	SENDRAIL.
Pathologie médicale.	RIBAUT.
Physiologie.	LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et pharmacologie.	BAISSET.
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE (J.).
Thérapeutique.	DARNAUD.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie. ....MM.	GUILHEM.
Anatomie pathologique.	BOUISSOU.
Biochimie médicale.	DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie. . ..	PLANEL.
Oto-Rhino-Laryngologie.	CLAUX
Pathologie médicale. . . . . MM.	BOULARD
Physiologie.	MONTASTRUC.
Physiologie.	BESSOU.
Physique médicale.....	COMMANAY.
Pneumo-phtisiologie.	MIGUÉRÈS.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique.....MM.	FABRE (J.).
Bactériologie, Parasitologie, Virologie. . . . . Mme	LARENG.
Biochimie médicale. . . . . MM.	VALDIGUIÉ P.
Chirurgie générale.	GÉDÉON.
Chirurgie générale.	SARRAZIN.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.	ESCHAPASSE.
Electro-Radiologie.	PONS.
Electro-Radiologie.	ROULLEAU
Médecine générale et Thérapeutique .....MM.	BOLLINELLI
Ophtamologie.	DEODATI.
Pédiatrie.	DALOUS.
Neurochirurgie	ESPAGNO (J.).
Médecine générale et thérapeutique.	SUC.
Pédiatrie	REGNIER.
Médecine générale.....	RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie.	MM. Estrade	Chirurgie générale.	MM. Escat (J.)
Médecine générale et thérapeutique.	Bès.	»	Costagliola
Pathologie expérimentale	Gleizes.	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	Utheza Guy
Médecine générale.	Arlet (J.).	Urologie.	Pontonnier F.
Dermatologie, Vénéréologie. . . .	Dupré.	Histologie, Embryologie, Cytogénétique.	Soleilhavoup.
Thérapeutique.	Denard	Biophysique.	Guiraud (R.)
Physiologie.	Geral (J.-P.)	Physiologie.	Pagès (B.).
Cardiologie.	Bounhoure	Parasitologie.	Larrouy.
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.	Salvador (M.).	Immunologie, Hématologie, Maladies du sang.	Biermé (R.).
Radiologie.	Combes (P.).	Anatomie et organogénèse.	Juskiewenski
Pneumo-Phtisiologie.	Albarède J.-L.	Médecine Interne.	Fedou Robert
Pédiatrie génétique médicale. . .	Rochiccioli.	Médecine Générale.	Rascol

AGREGES

Médecine générale.	MM. Calazel.	Médecine légale	MM. Grezes-Rueff
»	Le Tallec.	Neurologie et psychiatrie	Gayral.
Chirurgie générale.	Gaubert.	Ophtalmologie	Bec.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. Souquet.	Obstétrique	M. Espagno G.
Pathologie chirurgicale	Dieulafé.		

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. Laboucarie.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Général de l'Université. . . . . M. Prineau J.-P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Déclaration en date du 12 mai 1891.)

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

Puisse ce travail être un des témoignages de ma profonde affection et de ma gratitude.

A MA FEMME

Avec toute mon affection et ma tendresse.

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS MES ONCLES ET TANTES

A MA BELLE-FAMILLE

A SIDI ABDERRAHMAN MENEBHI

A SIDI JAFFAR MENEBHI

A MES COUSINS
DOCTEUR ABDOUH EL HITMI
et DOCTEUR LAHLOU MOHAMED

A MON GRAND AMI
DOCTEUR HENRI JOYEUX

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DOCTEUR MICHEL CESANO
et DOCTEUR JACQUES DEVIC

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE ET SOUTENU

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Nous lui savons gré du grand honneur et de la grande bienveillance qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre Jury.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MIGUERES

En témoignage de notre gratitude et de notre vive admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOLLINELLI

Pour la bienveillance et le grand honneur qu'il nous fait.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE TALLEC

En témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBAREDE

En témoignage de notre respect et de notre vive admiration.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

Qu'ils veuillent bien trouver ici un des témoignages de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HETRICK

du Centre Antituberculeux de Tanger

Pour nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHICOU

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAILLOUX

de l'Institut Pasteur de Tanger

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICHARD

de l'Institut Pasteur de Tanger

A MONSIEUR LE DOCTEUR RIST

de l'Institut Pasteur de Paris

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR RAS

A MONSIEUR LE DOCTEUR MUNOZ

A MONSIEUR LE DOCTEUR COSSET

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASINGUE

Chef de Service à l'Hôpital Al Kortobi

En lui exprimant toute ma gratitude et mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAVARO

Chef de Service à l'Hôpital Al Kortobi

Avec mes sincères amitiés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IVAN IVANCILOVIC

A MADAME LE DOCTEUR MERCOVITCH

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEINE

Chef de Service de chirurgie à l'Hôpital Al Kortobi

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEN OMAR

Médecin-Chef de la Province de Tanger

A TOUTE L'EQUIPE MEDICALE ET CHIRURGICALE
DE L'HOPITAL AL KORTOBI DE TANGER

SOMMAIRE

PRÉSENTATION DE L'ETUDE 1

CHAPITRE I

Le problème épidémiologique 3

1) En pays à forte endémie tuberculeuse.

2) En France et en d'autres pays.

CHAPITRE II

Revue succincte des thérapeutiques préconisées pour les tuberculoses polyrésistantes 9

CHAPITRE III

La Rifampicine. 12

1) Données expérimentales *in vitro* et *in vivo.*

2) La Rifampicine chez l'homme.

3) La Rifampicine dans les cas de tuberculoses pulmonaires polyrésistantes.

CHAPITRE IV

L'enquête. 17

— Malades enregistrés au départ après éliminations. 22

— Les résultats de l'enquête 26

— Les résultats cliniques 27

Les résultats bactériologiques aux 4e, 8e et 12e mois 31

Comparaisons de deux dosages.

— Le cas Rifampicine résistant 40

— Les cas Ethambutol résistants 41

— Quelques résultats de l'association A.M.P. + E.T.B. relevés dans la littérature 42

— Commentaires. 43

Les résultats radiologiques 44

Comparaisons de deux dosages.

— A propos de quelques cas 55

CONCLUSION et perspectives d'avenir 60

BIBLIOGRAPHIE. 63

PRESENTATION DE L'ETUDE

Certains pourraient penser que se préoccuper des tuberculoses polyrésistantes dans un pays en voie de développement et à forte endémie tuberculeuse comme le Maroc est un luxe, et qu'il y a des tâches bien plus urgentes à accomplir en matière de tuberculose. Il n'en est rien.

Il nous semble *que la lutte antituberculeuse est un tout ;* et qu'à côté du radiodépistage, de la vaccination systématique, du traitement des formes récentes, doivent s'insérer les efforts sans cesse renouvelés d'éradication de la tuberculose pulmonaire polyrésistante.

En effet, il nous semble très important d'inclure la stérilisation des vieux tuberculeux chroniques dans une politique antituberculeuse adéquate, car ces malades sont les plus dangereux et, en les négligeant, on risque de tomber dans un cercle vicieux, et de voir se multiplier les tuberculoses récentes avec des bacilles d'emblée multirésistants, des tuberculoses candidates à la chronicité.

Dans notre étude, nous essayerons d'aborder quelques aspects de ces problèmes.

Notre étude comporte cinq parties.

— Une première partie sera consacrée à un essai d'étude épidémiologique du problème.

— Dans une deuxième partie, nous aborderons les problèmes thérapeutiques qu'il soulève.

— Dans une troisième partie, nous brosserons un tableau succinct de l'efficacité des deux nouvelles drogues antituberculeuses, récemment venues se ranger à côté des tuberculostatiques majeurs classiques : La Rifampicine (AMP) et l'Ethambutol (ETB).

— Dans une quatrième partie, nous ferons une étude analytique et comparative de l'enquête associant Rifampicine et Ethambutol, réalisée en 1969 par le concours du Centre Antituberculeux de Tanger (Hetrick et Chicou) et des Instituts Pasteur de Paris (N. Rist) et Tanger (C. Richart-Mailloux).

— Au terme de cette étude, nous essayerons de dégager quelques points d'acquisition récente qu'il nous semble important de souligner et quelques perspectives d'avenir.

CHAPITRE PREMIER

LE PROBLEME EPIDEMIOLOGIQUE

1° - EN PAYS A FORTE ENDEMIE TUBERCULEUSE

2° - EN FRANCE ET EN D'AUTRES PAYS

Le tuberculeux polyrésistant, véritable réservoir et vecteur d'agents microbiens résistants, essaime et multiplie autour de lui la tuberculose pulmonaire *d'emblée* polyrésistante.

En le traitant, on soigne non seulement l'individu, mais aussi la société par prophylaxie ; d'où

notion d'urgence épidémiologique

donc minimiser le problème serait une imprudence.

Les études statistiques ont montré que les pays en voie de développement détiennent le triste record en matière de tuberculorésistance.

Il nous semble qu'une politique qui se proposerait de cerner la tuberculose en vue de son éradication doit, logiquement et obligatoirement, comprendre un programme de lutte antituberculeuse intensive en ces pays à forte endémie.

C'est ainsi qu'en révisant les statistiques des années 61-67 du Centre Antituberculeux de Tanger (Chicou - Hetrick), on est effrayé par des taux de résistances primo-secondaires si élevés, en effet :

En 1961 (tableau n° 1), sur 304 titrages, on relève 188 cas de résistances primosecondaires, soit 61,8 %, lesquelles se répartissent de la façon suivante :

— 53 monorésistances et

— *135* multirésistances, soit 66,4 % du taux global des résistances.

En 1967, si les taux ont nettement baissé, ils demeurent néanmoins élevés, puisque sur 261 titrages on relève 67 cas de résistance primosecondaires, soit 25,7 %, lesquelles se répartissent de la façon suivante :

— 39 cas monorésistants ;

— 28 cas multirésistants, soit 41,8 % du taux global des résistantes.

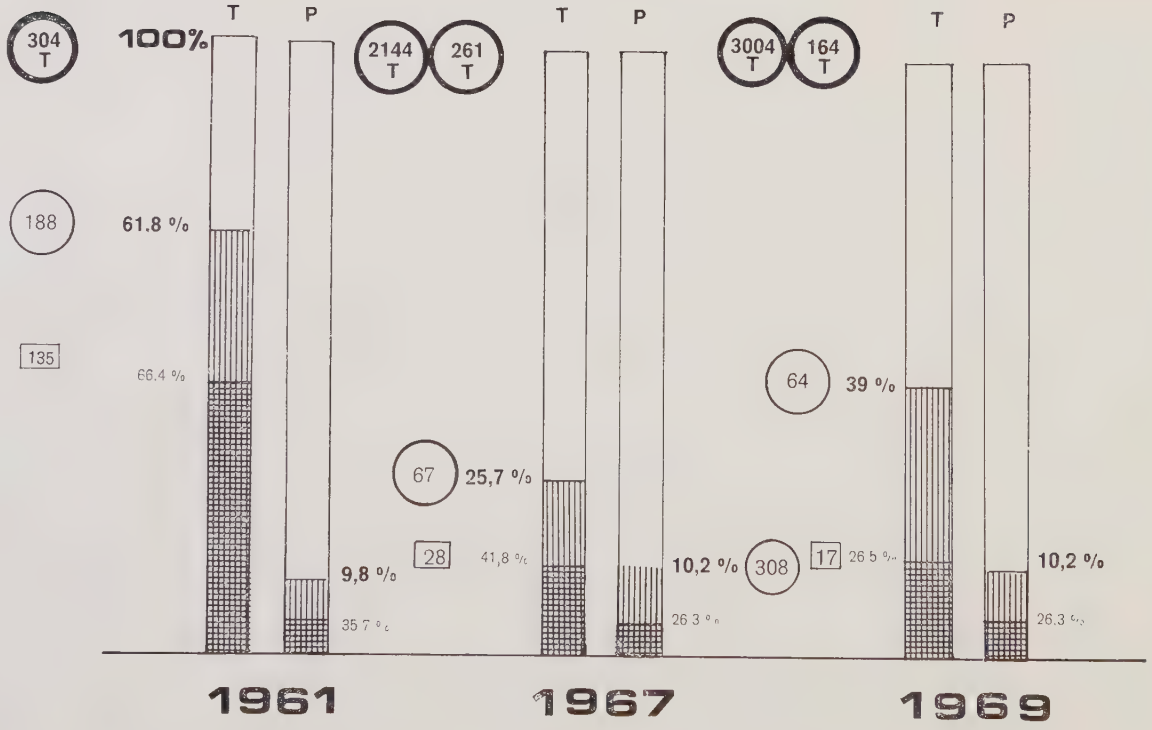
De 1961 à 1967, le taux de résistance primaire s'est maintenu aux alentours de 16 %.

Nous terminerons ce tableau succinct pour signaler que :

— 66 % des résistances à la Streptomycine sont très fortes (résistance totale à des concentrations allant de 4 mcg/ml à 10 mcg/ml).

— 80 % des résistances à l'INH sont très fortes (résistance totale à des concentrations allant de 0,2 à 1 mcg/ml).

Résistance primo-secondaire à Tanger (**T**) et à Paris (**P**).



Tuberculoses Résistantes.

Tuberculoses Multirésistantes

En 1969-1970, les titrages réalisés par l'Institut Pasteur de Tanger (Dr Mailloux) ont montré que les taux de résistance primosecondaire du bacille tuberculeux atteignent le chiffre alarmant de **39** % alors qu'il était de l'ordre de 26 % dans la précédente enquête.

En effet, sur 164 tuberculeux titrés, 64 (39 %) se sont révélés résistants, dont 18 (10,3 %) à plus d'un antituberculeux.

Le pourcentage des tuberculeux polyrésistants rapportés au chiffre global des résistances s'élève à **26,5** %.

Il est à signaler que le taux de résistance primaire a, lui aussi, monté et se chiffre actuellement à **32,31** %, alors qu'il était de l'ordre de 16 % dans les précédentes enquêtes.

• En France, si on révise les statistiques du Centre d'Etudes sur la Résistance Primaire, on relève, en 1966, un taux de résistance primaire de 10,2 %. De 1954 à 1966, le taux de résistance primaire a monté de 0,4 %. De 1966 à 1969, il s'est maintenu aux alentours de 10,2 %.

En 1966, le taux de résistance à 2 drogues majeures se chiffre à 2 % ; à 3 drogues, 0,7 % (tableau n° 2).

Ces chiffres, comparés à ceux des années précédentes, montrent que le pourcentage des birésistants a baissé de 0,4 % ; celui des polyrésistants, augmenté de 0,4 %.

Dans 23 % des cas, la résistance à la Streptomycine est associée ; dans 58 % des cas, la résistance à l'INH est associée.

La résistance à l'Ethionamide est dans 78 % des cas associée à l'INH.

Inversement 23 % des souches résistantes à l'INH ont été trouvées résistantes à l'Ethionamide.

L'association de ces deux résistances est beaucoup plus fréquente lorsque le niveau de l'INH résistance est bas que lorsqu'il est élevé.

• Le niveau des résistances rencontrées, comparativement à celui des souches rencontrées au Maroc, est nettement plus bas puisque seulement 1,2 % des souches sont résistantes à une concentration de Streptomycine de 10 mcg/mal, et 1,5 % des souches résistantes à une concentration d'INH de l'ordre de 1 mcg/ml.

Fréquence des différents types
de Résistances Primaires associées

	Enquête Années 65-66		Enquête Années 60-65	
	Nbre	%	Nbre	%
Total des cas étudiés ..	3004	100	2144	100
Total des souches résistantes	308	10,2	210	9,8
Résistance à 3 drogues..	20	0,7		1,1
Résistance à 2 drogues..	61	2		2,4
Résistance INH associée	70	2,3		3
Résistance SM associée..	78	2,6		3,2

(G. Canetti - M. Lelirzin) (Paris)

TABLEAU N° 2

De 1963 à 1969, « le niveau des résistances rencontrées en France est demeuré remarquablement constant » (M. Lelirzin).

La tuberculose pulmonaire polyrésistante semble plus souvent se rencontrer chez l'individu jeune (étudiants), dans les classes sociales les moins aisées, chez le transplanté.

La tuberculose polyrésistante en France est notablement plus fréquente que dans d'autres pays occidentaux (Tableau n° 3).

Cet état de choses traduit la persistance d'un taux de transmission bacillaire anormalement élevé, et souligne la nécessité d'une intensification de la lutte antituberculeuse.

Résistance Primaire dans différents pays
Fréquence des tuberculoses polyrésistantes (Années 65-66)

(G. CANETTI - B. KREISS)

Pays ou Villes	Nombre de cas étudiés	RESISTANCE PRIMAIRE %		
		Globales	à 2 drogues	à 3 drogues
Etats-Unis	1373	5,8	0,7	0,4
Grande-Bretagne	894	4,1	0,9	0,2
Canada	1798	4,7	0,9	0,3
Finlande	723	10,2	2,6	0,6
Italie	433	13,2	3,7	0,9
Hong-Kong	302	20	5	2
Rio de Janeiro	286	12,9	4,9	—

(*) Pour les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, seules les statistiques postérieures à 1964 ont été retenues (Canetti).

TABLEAU N° 3

CHAPITRE II

REVUE SUCCINCTE

DES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES PRECONISEES POUR LES TUBERCULOSES POLYRESISTANTES

Avant 1961, date de l'introduction de l'Ethambutol, on ne pouvait offrir à ces malades que des médicaments de seconde ligne, à rendement médiocre et incertain, parfois dangereux, du fait de leur intolérance.

— En effet :

Devant des malades multirésistants, notamment à la Streptomycine (SM), Rimifon (INH) et Ethionamide (ETH), les quelques cartes à jouer sont celles principalement :

- de la Kanamycine (KM) ;
- de la Cyclosérine (CS) ;
- du Pyrazinamide (PZA) ;
- de la Thiosemicarbazone (TBI) ;
- Et, enfin, très accessoirement : la Capréomycine et la Rifamycine.

La solution thérapeutique est de soumettre le germe à un feu croisé d'au moins 3 à 4 antibiotiques que l'antibiogramme révèle encore actifs.

— Or :

L'utilisation de ces antibiotiques obéit à des règles thérapeutiques strictes restreignant parfois leur emploi, ou les interdisant en certaines associations jugées inefficaces ou trop dangereuses.

C'est ainsi que :

— Si le Prothionamide ou (1321 TH) est à indiquer en association pour les malades INH résistants, il est à exclure pour les malades Ethionamidorésistants (résistance croisée ethionamide - 1321 TH).

— La Kanamycine est à prescrire en cas de Streptomycino-résistance, mais elle n'est sûrement pas à associer avec la Viomycine.

Le terrain tuberculeux chronique étant par excellence fragile et taré, la prudence et la vigilance du thérapeute doivent être redoublées en maniant certains antibiotiques tuberculostatiques. En effet :

— La Kanamycine et la Viomycine représentent un danger certain pour le rein et la cochlée.

— Le Pyrazinamide et le TBI ne sont pas inoffensifs pour le foie.

— La Cyclosérine n'est pas étrangère à l'éclosion de manifestations d'ordre neuro-psychiatrique.

Parmi les quelques éléments restants, sur lesquels on pourrait fonder un essai thérapeutique, sont à citer :

La Kanamycine, la Cyclosérine, le Pyrazinamide et, enfin, le PAS.

En fait, les résultats immédiats de cette thérapeutique sont médiocres. En effet, les résistants secondaires sont fréquents, les rechutes importantes.

En somme, le problème est très souvent insoluble et aboutit à une impasse thérapeutique.

En 1961, l'introduction de l'Éthambutol a fait une révision complète du problème.

Avec l'Ethambutol, le traitement des tuberculeux polyrésistants fut repris et les résultats relevés par les auteurs furent approximativement comme suit :

— Plus de 50 % de conversions aux cultures (Donomae Gyselem).

— 75 % d'évolutions radiologiques favorables (J.-M. Lalande).

Mais *furent signalées :*

— 7-22 % de rechutes Donomae - Bobrowitz).

— 25-37 % de résistances (Pyle - J.-M. Lalande).

Devant ce taux de rechutes et de résistances, non négligeable, il devint impérieux d'associer d'Ethambutol à d'autres tuberculostatiques et, en particulier, depuis 1966, avec *l'Hydrazone 4 métyl aminométyl de la Rifamycine SV. ou RIFAMPICINE.*

CHAPITRE III

LA RIFAMPICINE

1. — *Données expérimentales « in vitro » et « in vivo ».*
2. — *La RIFAMPICINE chez l'homme.*
3. — *La RIFAMPICINE dans les cas de tuberculoses*

1. — La Rifampicine : *Données expérimentales « in vitro »*

Les études expérimentales ont montré l'extrême sensibilité des bacilles tuberculeux (BK) et la *rareté des mutants résistants* à cette drogue.

En effet :

— L'AMP *a un seuil d'activité faible :* la concentration sérique minimale active ne dépasse pas *0,2 mcg/ml.*

Un taux sérique de 1 *mcg/ml* suffit pour assurer une bactéricide *totale* et *rapide,* puisque les repiquages pratiqués à la troisième semaine se révèlent stériles (Nitti et coll.)

D'autre part :

— Avec une concentration sérique de :
- 10 mcg/ml, le nombre de mutants résistants est de 1.10^3.
- 20 mcg/ml, il est de 1.10^6.

Mais, revers de la médaille,

Le niveau des résistances relevées est élevé, d'où résistances tenaces qui ne peuvent être réduites qu'en forçant sur les posologies, donc *en frisant la toxicité.*

Plus on élève les posologies, plus on étouffe l'apparition des résistances et plus celles-ci, quand elles émergent, sont fortes et tenaces, d'où recours indispensable à son association avec au moins une autre drogue pour limiter le risque, tout en utilisant des posologies basses, sûres et efficaces.

Le problème des résistances constitue donc un point faible pour cette nouvelle drogue. L'association avec l'Ethambutol est très prometteuse, vu que ce dernier antibiotique nous offre un pourcentage de résistances « in vitro » assez faible (10^4 à la concentration de 2 mcg/ml).

La Rifampicine : *Données expérimentales « in vivo »*

Chez la souris :

L'étude expérimentale chez la souris (et non le cobaye : taux sériques réduits) montre qu'on arrive au quatrième mois avec une concentration de :

25 mcg/ml à stériliser définitivement les poumons et la rate chez 80 % des souris.

Pour nous faire une idée de l'activité de l'AMP, *mentionnons :*

Que l'INH utilisé aux mêmes posologies permet, certes, une bactéricidie initiale rapide, mais, contrairement à l'AMP, elle ne tarde pas à être interrompue avant le troisième mois par le développement de bacilles résistants — au quatrième mois,

le poumon n'est stérilisé chez aucune des souris et les populations microbiennes sont résistantes à l'INH de façon homogène dans 85 % *des cas* (N. Rist - Grumbach).

Ainsi, l'AMP « in vitro » s'est révélé aussi, sinon plus active que l'INH, à rendement meilleur.

2. — La Rifampicine chez l'homme

1) *Taux sériques rapidement élevés, durables, largement bactéricides.*

Lorsqu'on administre l'AMP aux doses de 450 mg - 600 mg (comme ce sera le cas de notre enquête) à des sujets à jeun (taux sériques plus élevés), on obtient, une heure à une heure et demie après la prise, un pic de concentratation variant de 7 à 12 mcg/ml, selon les sujets.

A la douzième heure, on observe encore des taux sériques supérieurs à 1 mcg/ml, largement efficaces vu le seuil de bactéricidie totale (1 mcg/ml) et les résultats statistiques de l'action « in vitro » de la Rifampicine sur les souches résistantes.

— Les courbes des concentrations sériques de l'AMP en fonction du temps sont à rapprocher de celles obtenues en utilisant l'ETB aux posologies de 25 mg/kg.

En effet, avec l'Ethambutol (25 mg/kg), un pic de concentration de 6 mcg/ml est vite atteint (entre la première et la deuxième heure) puis la courbe inscrit une décroissance lente puisqu'à la douzième heure, on relève un taux de 3 mcg/ml, très largement au-dessus de la dose minimale active de l'Ethambutol.

A la vingt-quatrième heure, on relève encore 10 % du taux initial.

2) *Diffusion excellente.*

Comme l'Ethambutol, la fraction diffusible d'AMP est appréciable.

Toutes deux se trouvent à une concentration non négligeable dans le parenchyme pulmonaire.

Toutes deux diffusent extrêmement bien à travers les tissus caséeux scléroremaniés des poumons tuberculeux chroniques.

3) *La Rifampicine et l'originalité de son mécanisme d'action.*

Si l'Ethambutol agit en intervenant uniquement sur la synthèse de l'ARN (Tsukamura), l'AMP agit parallèlement en paralysant la mycobactérie dans ses fonctions vitales de développement, de multiplication et de défense.

En effet, l'AMP forme avec l'ARN Polymérase un complexe inactif, entravant la synthèse de l'ARN et, par corollaire immédiat, celle des chaînes polypeptidiques.

Ainsi, en associant Ethambutol et Rifampicine, on vise doublement les centres vitaux de la mycobactérie.

4) *La Rifampicine, antibiotique tuberculostatique sûr.*

L'AMP s'est montré, aux doses utiles, d'une *tolérance excellente.*

Certes, de rares cas d'*ictère* sont signalés, mais très souvent il est difficile de les imputer à l'AMP, vu le doute sur l'*intégrité* hépatique chez certains tuberculeux avant la mise en route du traitement.

3. — La Rifampicine dans les cas de tuberculoses polyrésistantes

Données bactériologiques et clinicoradiologiques.

L'AMP utilisée en polythérapie associée avec d'autres tuberculostatiques dans les cas de tuberculose polyrésistante nous offre les résultats que voici :

BACTERIOLOGIQUES :

Négativation aux cultures de plus de 90 % *des malades au quatrième mois.*

— *Fait nouveau :* pourcentage de résistance relativement minime, de l'ordre de 4 %.

— *Et rechutes rares.*

CLINICORADIOLOGIQUES :

— Amélioration radiologique dans une très forte proportion de cas.

— (9 à 33 %) *de bons résultats.*

— (18 à 55 %) des résultats passables.
(Pallenza et J.-Marie Delalande.)

— *Par contre :*

Utilisée en monothérapie « main forcée » dans le cas de tuberculose polyrésistante, les résultats ne sont pas très brillants.

Les auteurs ont noté :

Seulement 17 à 33 % de négativation aux cultures avec :

— *Rechutes :* 17 à 22 %.

— *Résistances :* 33 à 50 %. (Hoffman et J.-Marie Delalande).

De cet aperçu, nous pouvons conclure à la haute efficacité thérapeutique de la Rifampicine utilisée en Polythérapie dans les tuberculoses pulmonaires polyrésistantes.

Vu le nombre de rechutes et de résistances fragilisant les résultats obtenus par l'Ethambutol utilisé en « monothérapie main forcée », il est légitime d'associer ces deux antituberculeux-clés pour parer aux problèmes des tuberculeux polyrésistants.

A ce propos, quelques enquêtes pilotes ont été conduites.

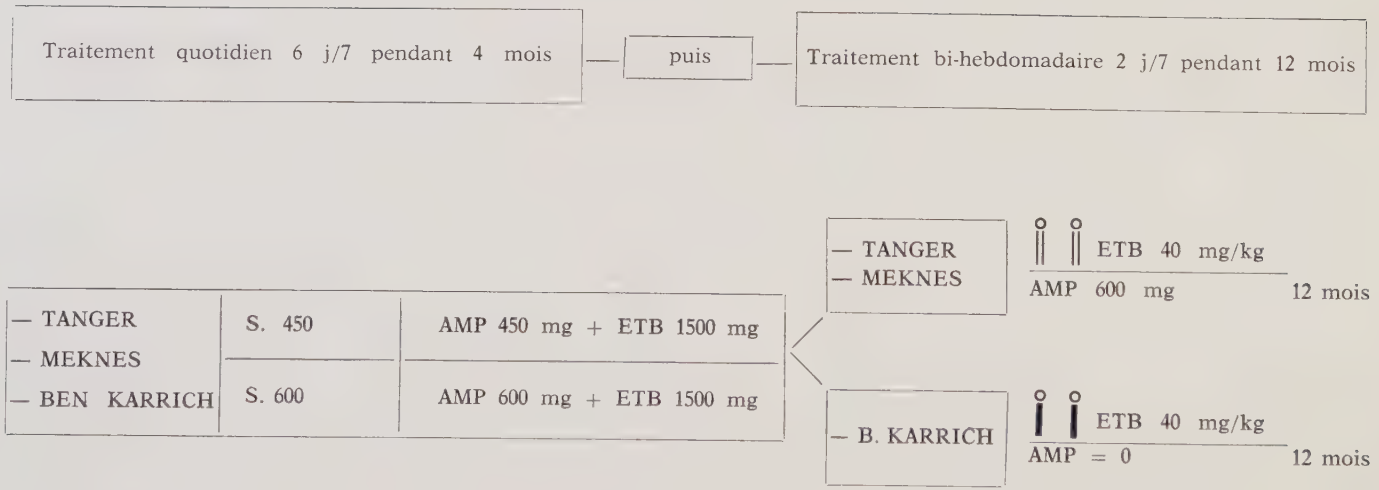
Nous proposons de rapporter, d'étudier et d'analyser les résultats de notre expérience au Maroc.

CHAPITRE IV

L'ENQUETE

LE PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Schéma représentatif de l'enquête



Les conditions d'admission à l'essai thérapeutique demandent que les sujets excrètent des bacilles tuberculeux au moins résistants à la Streptomycine, à l'INH, et à l'Ethionamide.

L'enquête se subdivise en deux temps :

Jusqu'au quatrième mois :

— *La Rifampicine* a été prescrite à deux dosages différents :

Une partie des malades, choisie au hasard, a reçu 450 mg (Série 450).

L'autre en a reçu 600 mg (Série 600).

— *L'Ethambutol* a été prescrit à la dose de 1 500 mg pro die, pour tous les malades admis dans l'enquête, dose d'ailleurs qui s'est révélée dénuée de toute toxicité lors de la précédente enquête faite à Tanger (G. Hetrick).

Le traitement a été administré 6 jours par semaine pendant 4 mois, sous contrôle strict, soit en externe, soit à l'hôpital, les médicament étant absorbés ensemble et en une seule fois.

Après le quatrième mois :

Le protocole expérimental a été différent selon les Centres.

— *A Meknès et à Tanger :* Traitement bi-hebdomadaire : Le traitement a été poursuivi à raison de 600 mg de Rifampicine et 40 mg/kg d'Ethambutol deux fois par semaine.

— *A Ben Karrich,* par contre, les malades ont reçu, entre le quatrième et le douzième mois, de l'Ethambutol seul à raison de 40 mg/kg deux fois pas semaine

Avant la mise en œuvre du traitement ont été pratiqués pour bilan initial :

— Examen de l'état général ;

— Radiographies standards et tomographies ;

— Prise du poids ;

— Mesure de la vitesse de sédimentation ;

— Hémogramme ;

— Etude clinique du champ visuel ;

— Examen d'urine à la recherche du sucre et de l'albumine ; ;

— Bacilloscopies et cultures de l'expectoration ou du liquide de tubage ;

— Enfin, une enquête sociale.

L'efficacité et l'évolution de la maladie sont appréciées en pratiquant, tous les 15 jours, des bacilloscopies et en suivant régulièrement tous les mois le poids, la vitesse de sédimentation (VS) et les résultats des cultures de l'expectoration sur Lowenstein — les hémogrammes sont pratiqués au début et à la fin du quatrième mois.

Le Protocole expérimental définissait les circonstances qui devront alarmer et changer la chimiothérapie, à savoir :

— L'apparition d'un ictère, d'une hépatomégalie, d'urobilinurie.

— Elévation du taux de l'urée sanguine ou apparition d'albumine dans les urines.

— Apparition d'une granulopénie, d'une anémie, d'une hémoglobinurie.

— Une diminution du champ visuel, une dyschromatopsie.

Enfin, une érythrodermie étendue.

De même, est notée soigneusement toute symptomatologie fonctionnelle évoquant une intolérance médicamenteuse.

MALADES ENREGISTRES AU DEPART
APRES ELIMINATIONS

NOMBRE DE MALADES ENREGISTRÉS AU 4e MOIS

Eliminations entre 0 et 4 mois

Des malades inscrits dans les deux séries, 18 sont éliminés :

— soit pour culture initiale négative : 8 ;

— soit pour non coopération à un moment quelconque de la période des 4 mois : 7.

Trois malades sont décédés :

— 2 dans les premiers jours après inscription ;

— 1 entre le deuxième et le troisième mois.

Il résulte que cette analyse porte effectivement sur 82 malades.

Ces données se trouvent résumées sur le tableau ci-dessous.

Centres de TANGER, MEKNES, BEN KARRICH		
SERIES	450	600
NOMBRE DE MALADES INSCRITS	50	50
(*) **Eliminations au départ** Par :		
— Culture initiale négative	4	4
— Décès	1	1
(*) **Eliminations entre 0-4 mois** Par :		
— Non-coopération	0	7
— Décès	1	0
Nombre de malades retenus au quatrième mois	44	38

(*) Total des éliminations 18
(*) Nombre total de malades retenus au quatrième mois .. 82

NOMBRE DE MALADES RETENUS AU 8e MOIS

Eliminations entre le quatrième et le huitième mois :

Alors que dans les enquêtes réalisées dans les mêmes conditions sur des malades nouveaux et sensibles aux antibiotiques, *45 %* des malades environ disparaissaient avant le huitième mois, ici les non-coopérants atteignent seulement le chiffre de *17 %*.

Ce chiffre illustre, une fois de plus, la bonne coopération que l'on peut attendre des vieux malades chroniques lorsqu'on met à leur disposition des soins et des drogues efficaces (G. HETRICK).

Le tableau ci-dessous permet d'observer le petit nombre d'abandons de traitement survenus pendant la période de 8 mois de traitement.

Centres de TANGER, MEKNES
« Traitement bi-hebdomadaire »
(AMP + ETB)

SERIES	450	600
NOMBRE DE MALADES A 4 MOIS	38	36
Eliminations :		
— Non-coopération	3	2
— Décès	**0**	0
Nombre de malades à 8 mois	35	34
TOTAL	69 malades	

Centre de BEN KARRICH « Traitement bi-hebdomadaire » (ETB)		
SERIES	450	600
NOMBRE DE MALADES A 4 MOIS	5	3
Eliminations :	0	0
Nombre de malades à 8 mois	5	3
TOTAL	8 malades	

Au départ :

Les malades enregistrés dans les deux séries sont répartis de la façon suivante :

SEXE :

— Masculin .. .. 65 %
— Féminin .. .. 35 %

AGE (Années)

10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
25 %	30 %	25 %	8 %	4 %	8 %

A noter la proportion importante de malades jeunes.

DURÉE ANTÉRIEURE DE LA MALADIE

1 an	2 ans	3 ans	4 ans	Plus de 5 ans
5 %	15 %	10 %	15 %	5,5 %

L'étude des malades répartis dans les deux séries n'a pu montrer de différence significative quant au :

— Sexe ;
— Age ;
— Durée antérieure de la maladie.

LES RESULTATS DE L'ENQUETE

LES RESULTATS CLINIQUES

AUX 4e - 8e - 12e MOIS

Comparaison de 2 dosages

RÉSULTATS CLINIQUES AUX 4e ET 8e MOIS

Dès les premières semaines, on assiste à une atténuation de la symptomatologie fonctionnelle avec disparition de l'asthénie, atténuation de la toux et diminution des crachats. L'appétit renaît, d'où :

Prise de poids :

Le gain de poids a été, en général, modéré au quatrième mois.

— Certains malades (15-30 %) ont accusé un gain de poids de l'ordre de 10 % de leur poids corporel.

— Pour d'autres (40-48 %), la prise de poids a été légère.

— Certains (23-30 %) ont gardé leur poids initial.

— Enfin, d'autres (7 %), ont maigri.

En quatre mois de traitement, le gain de poids moyen se chiffre à 1 700 g chez des malades de poids moyen, 52 kg, et d'âge moyen, 31 ans.

Vitesse de sédimentation (VS) :

60 % des malades des deux séries ont vu leur VS se normaliser entre le deuxième et le troisième mois ; 18 % seulement au quatrième mois.

— *Au quatrième mois :*

Dans la série 450 *:*

— La VS s'est normalisée dans 60 % des cas.

Dans la série 600 *:*

— La VS s'est normalisée dans 84 % des cas.

— *Au huitième mois :*

Dans la série 450 *:*

— La VS s'est normalisée dans 86 % des cas.

Dans la série 600 *:*

— La VS s'est normalisée dans 84 % des cas.

Résultats cliniques

Prise de poids	Quatrième mois		Huitième mois	
	Série 450	Série 600	Série 450	Série 600
Plus de 5 kg	30 %	15 %	21 %	8 %
De 0 à 5 kg	40 %	48 %	50 %	33 %
Nulle	23 %	30 %	8 %	33 %
Amaigrissement	7 %	7 %	21 %	26 %
Normalisation de la vitesse de sédimentation	60 %	84 %	86 %	84 %
TOLERANCE	Très bon.	Très bon.	Très Bon.	Très bon.

Tableau 4
Tableau 5

Tolérance

Tolérance hématologique :

Les hémogrammes pratiqués au début et à la fin du quatrième mois n'ont montré d'altération ni de la lignée rouge, ni de la blanche. Toutes les formules blanches étaient dans les normes.

Tolérance hépatique :

Très bonne (aucun cas d'ictère n'est à signaler) (rareté relative des foies éthyliques en milieu marocain ?).

Tolérance cutanée et des tissus de soutien :

Très bonne.

Tolérance digestive :

Très bonne.

Tolérance par le système nerveux :

Très bonne.

On remarquera, en parcourant le tableau n° 5, que les résultats de la série 450 ont été sensiblement meilleurs que ceux de la série 600, tant au quatrième mois qu'au huitième mois.

RÉSULTATS CLINIQUES AU 12e MOIS

TABLEAU 5

Prise de poids	Série 450	Série 600
Plus de 5 kg	27 %	16 %
0 - 5 kg	27 %	43 %
Nulle	37 %	16 %
Amaigrissement	9 %	25 %
Normalisation de la vitesse de sédimentation	81 %	83 %
TOLERANCE	Très bonne	Très bonne

(*) Le Centre de Ben Karrich est exclu.

Prise de poids :

La Prise de poids a été, en général, modérée. 16-27 % des malades ont pris plus de 5 kg. Certains malades ont gardé leur poids initial. 9-25 % des malades ont maigri.

C'est dans la série 600 que l'amaigrissement a été le plus fréquent.

L'amaigrissement le plus important noté a été :

— Dans la série 450 : 3 kg
— Dans la série 600 : 4 kg

Vitesse de sédimentation :

81 à 83 % des vitesses de sédimentation se sont normalisées.

Tolérance :

En général, très bonne. Aucun cas d'intolérance n'est à signaler.

LES RESULTATS BACTÉRIOLOGIQUES

AUX 4e - 8e - 12e MOIS

Comparaison de 2 dosages

AU DÉPART

Les résistances rencontrées sont réparties de la façon suivante :

(SM + INH + ETH) ..	100 %	Condition d'admission à l'essai thérapeutique
ETHAMBUTOL (ETB) ..	22 %	(Résistances secondaires)
PYRAZINAMIDE (PZA)	54 %	(Résistances secondaires)
CYCLOSERINE (CS) ..	32 %	(Résistances secondaires)
PAS (PAS)	32 %	(Résistances secondaires)
KANAMYCINE (KANA)..	4 %	(Résistances secondaires)

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES PAR TROIS CULTURES SUCCESSIVES AU 4e MOIS

L'enquête bactériologique et le contrôle des souches ont été réalisés simultanément par l'Institut Pasteur de Paris (N. RIST) et l'Institut Pasteur de Tanger (C. RICHARD).

Les cultures pratiquées à raison d'une tous les mois et de trois successives au quatrième mois de traitement ont révélé les résultats suivants : le taux de conversion de l'expectoration dépasse 50 % pour les deux séries dès le premier mois de traitement.

Ce taux continue à s'élever rapidement pour atteindre le chiffre de 90 % (au deuxième mois), de 93-94 % (au troisième mois), de 95-97 % (au quatrième mois).

Série 450	1er mois	2e mois	3e mois	4e mois
Taux de conversion	64 % (29)	90 % (40)	93 % (41)	95 % (42)
Pourcentage de malades testés positifs	36 % (16)	10 % (4)	7 % (3)	5 % (2)

Série 600	1er mois	2e mois	3e mois	4e mois
Taux de conversion	54 % (23)	92 % (32)	94 % (36)	97 % (37)
Pourcentage de malades testés positifs	46 % (19)	18 % (7)	6 % (2)	3 % (1)

(C. RICHARD - MAILLOUX) - Institut Pasteur - Tanger
(N. RIST) - Institut Pasteur - Paris
(Année 1968-1969)

VITESSE DE NÉGATIVATION

Sur la courbe représentée ci-dessous figurent le nombre de malades restés positifs aux différents mois de traitement.

Dans les deux séries :

Le maximum de négativation a eu lieu au premier et deuxième mois de traitement.

Ceci est à prévoir.

En effet, l'association (ETB-AMP) « in vitro » montre que le maximum de bactériocidie se situe à la troisième semaine de traitement (A. GYSELIN - VERBIST).

Les résultats ont été sensiblement les mêmes dans les deux séries.

La négativation a été nettement *plus rapide pour la série* 450 que pour la série 600.

La posologie d'AMP (450 mg pro die) semble suffisante

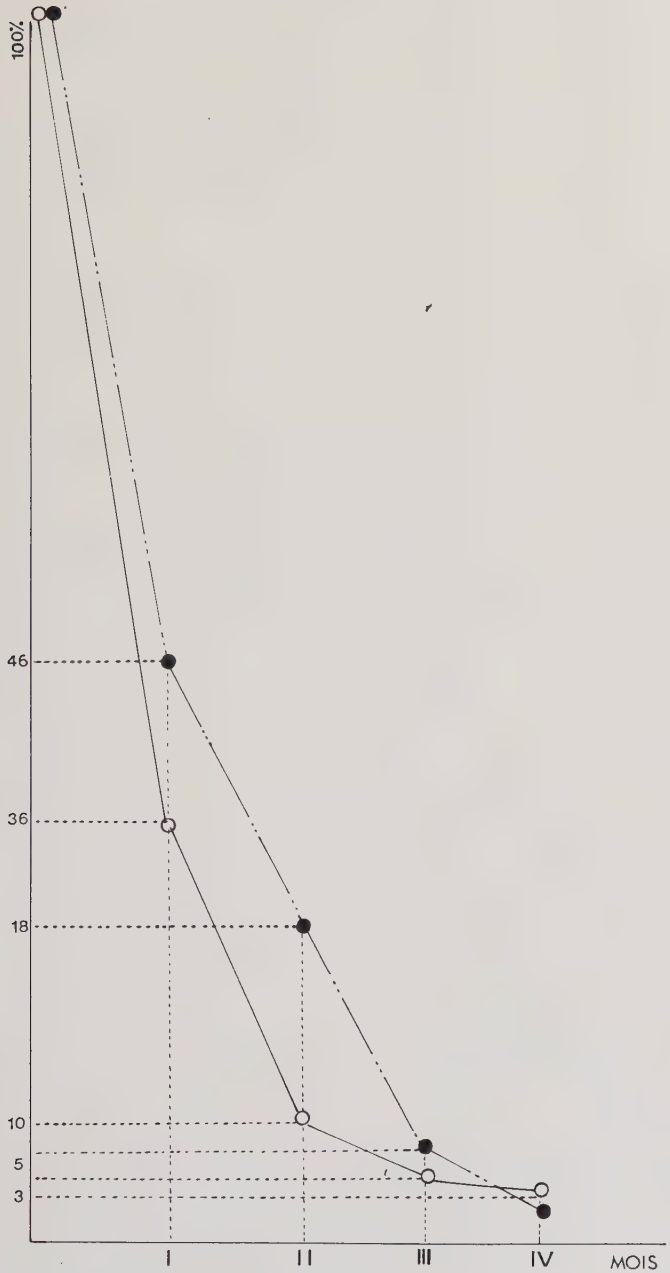
Ceci est important :

— Tolérance meilleure.

— Prix de revient relativement abordable.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Vitesse de négativation des cultures



C.A.T. TANGER (1969)

LES RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES AU 8e MOIS

1) *Dans les Centres de Meknès et Tanger*

Dans ces deux Centres où les malades ont eu la possibilité de poursuivre un traitement intermittent comportant :

600 mg d'AMP
\+ 40 mg/kg d'ETB — 2 fois par semaine

de très bons résultats ont été enregistrés.

— 95 % des cultures révélées et maintenues négatives.

Ces résultats sont encore meilleurs si on analyse de façon plus détaillée les trois cas de résistance rencontrés.

Série 450		
2 cas	Le cas 11 ..	Présentait 5 colonies par tube — mais est resté sensible à l'ETB et à l'AMP ; il s'est négativé aux cultures du neuvième et dixième mois.
	Le cas 31 ..	Présentait 3 colonies par tube, dont les bacilles n'ont pas été titrés il est resté positif aux cultures du neuvième et dixième mois. **En fait :** Les bacilles émis se sont avérés être des paratuberculeux.

Série 600		
	Cas 25	— Révélé à l'admission **ETB résistant.** — **Négativité** aux 3 cultures du 4e mois. — **Rechute bactériologique** au 7e mois.
	Avec le classique **phénomène de Fall-and-Rise** des malades traités par une seule drogue.	

2) *Dans le Centre de Ben Karrich*

Où l'AMP n'a pu être poursuivie au-delà du quatrième mois, le traitement comportait uniquement :

— Ethambutol, 40 mg/kg, deux fois par semaine.

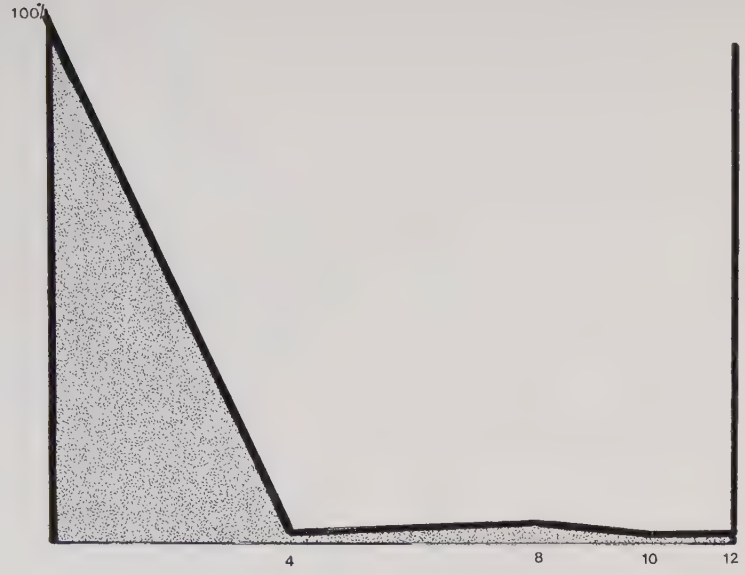
Résultats médiocres :

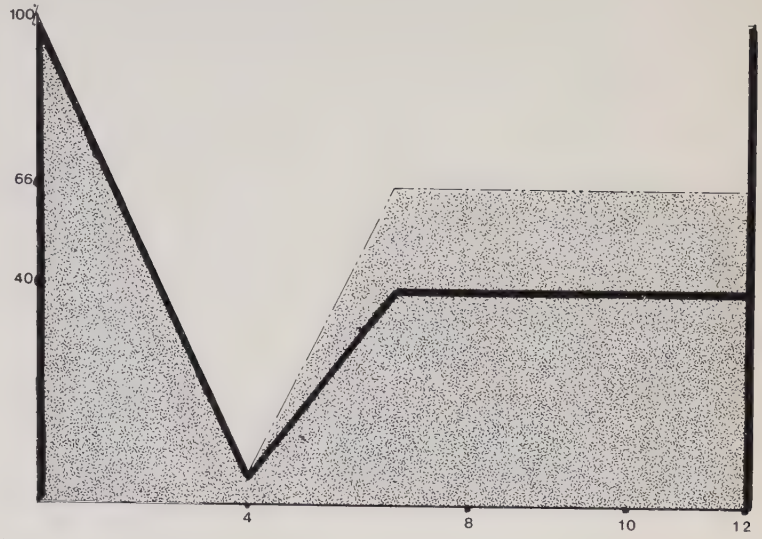
— 50 % seulement de négativation des cultures (4 malades).

— Rechutes : 50 % (4 malades).

Mais aucun cas de résistance à l'AMP n'a été relevé.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES PAR CULTURES AU 8e ET 12e MOIS





Série 600

Série 450

• TANGER-MEKNÈS

• BEN KARRICH

En ordonnées : Pourcentages de malades à cultures positives.
En abscisses : Mois de traitement.

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES PAR CULTURE AU 8e MOIS
Comparaison entre 2 dosages

Série 450

CENTRES	Nbre de malades	Négatifs		Positifs	
		Nbre	%	Nbre	%
TANGER	14	14	100 %	0	0 %
MEKNES	21	19	90 %	2	10 %
TOTAL	35	33	95 %	2	5 %

Série 600

CENTRES	Nbre de malades	Négatifs		Positifs	
		Nbre	%	Nbre	%
TANGER	14	13	92 %	1	8 %
MEKNES	20	20	100 %	0	0 %
TOTAL	34	33	96 %	1	4 %

Centre Ben Karrich :

SERIES	Nbre de malades	Négatifs		Positifs	
		Nbre	%	Nbre	%
450	5	3	60 %	2	40 %
600	3	1	33 %	2	66 %

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES
AU COURS DES 12 MOIS DE TRAITEMENT (*)

QUATRIEME MOIS			HUITIEME MOIS (**)		
Nombre de malades	Négatifs	%	Nombre de malades	Négatifs	%
82	79	96	69	66	95

(*) Les deux séries ensemble.
(**) Centre de Ben Karrich exclu.

DIXIEME MOIS (**)			DOUZIEME MOIS (**)		
Nombre de malades	Négatifs	%	Nombre de malades	Négatifs	%
69	67	97	65	63	97

Résistance à la Rifampicine	
Nombre de malades	%
1	1,5 %

(**) Centre de Ben Karrich exclu.

Etude du cas Rifampicine - Résistant

Mus. Moh. Ake.. D. N° 19.324 — Série 600 N° 25

Malade révélé aux primotitrages SM, et INH résistant (100 % sur 0,2 mcg ml) ; il développe à la suite des traitements administrés une résistance secondaire à l'ETH (100 % sur 20 mcg ml), au PZA (100 % sur 400 mcg ml), et, enfin, ETB (100 % sur 1 mcg ml, 2 % sur 2 mcg ml).

Repositivé aux cultures du septième mois, puis à l'examen direct du neuvième mois.

Aux titrages (Dr Rist), on le découvre Rifampicine résistant. L'on note une résistance totale (à 100 %) sur des concentrations de Rifampicine de 10-20-40 mcg ml (en milieu de Loewinstein-Jensen).

Si on se refère aux concentrations critiques et aux pourcentages critiques des colonies par rapport au nombre des colonies des tubes témoins (Dr Rist), on s'aperçoit que le niveau de la résistance développée est très élevé.

	Concentration critique	Niveau critique
(C) d'AMP mcg/ml en milieu de Loewinstein-Jensen	.... 10 mcg/ml	50 %
	.... 20 mcg/ml	2 %
	.... 40 mcg/ml	1 %

Les cas Ethambutol résistants

Sur les 82 malades retenus au quatrième mois, **18** avaient été soumis à un traitement comportant de l'Ethambutol en association. *Celui-ci s'était soldé par un échec.*

L'Ethambutol suspendu pendant une durée moyenne de 5 mois fut repris en association avec la Rifampicine.

Cette association fut couronnée de succès chez 17 malades résistants.

Parmi ces 18 malades, 3 présentaient une résistance « *in vitro* » à l'ETB.

Dossiers N°s :

17.232 ..... Cas n° 3 Série 600
19.324 ..... Cas n° 25 Série 600
14.100 ..... Cas n° 31 Série 600

Tous se sont négativés aux cultures du quatrième mois.

— **2** définitivement.

— **1** (Dossier 19.324, cas 25, série 600) s'est repositivé tardivement au septième mois, puis a présenté, au septième mois, une résistance à la Rifampicine.

— **1** (Dossier 1.831). Sensible aux épreuves « in vitro », il s'est négativé tardivement au huitième mois.

Association ETB + AMP

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES RAPPORTÉS PAR LES AUTEURS

Auteurs	Durée Traitement	Posologies		Nombre de malades	Négatifs	%
		AMP	ETB			
R. PARROK - J. AUGIER	5 mois	600 mg	25 mg/kg	25	24 ·	96
J. ESPIE	4 mois	600 mg	25 mg/kg	35	32 ·	91
A. GYSELEM - J. PRIGNOT	3 mois	450 mg 600 mg	25 mg/kg	20	19 ·	95
MACQUET	5 mois	600 mg	25 mg/kg	8	7 ·	88

COMMENTAIRES

Il semble qu'il faille insister sur certains points.

1°) L'étude des résultats bactériologiques du huitième mois du Centre de Ben Karrich nous montre qu'un traitement quotidien de 4 mois à base d'AMP et d'ETB est *insuffisant* pour stériliser d'une façon *définitive* les malades, et qu'un *traitement de consolidation* s'impose pour conserver les résultats obtenus au quatrième mois.

Un traitement intermittent bi-hebdomadaire à base d'Ethambutol (40 mg/kg de poids) et d'AMP à raison de 600 mg nous semble suffisant pour conserver définitivement les bénéfices obtenus au quatrième mois.

2°) Les résultats intéressants obtenus expérimentalement par l'AMP utilisée en traitement intermittent ont été signalés par VERBIST et NITTI.

En effet :

VERBIST nous fait remarquer que chez la souris une dose de 50 mg d'AMP administrée en une seule prise par semaine offre des résultats meilleurs que si cette même dose était répartie sur la semaine en 2 à 5 prises.

NITTI nous apprend que la dose de 20 mg administrée tous les 6 jours donnait de meilleurs résultats que lorsqu'elle est répartie sur la semaine.

D'autre part :

Tous les auteurs s'accordent pour faire précéder le traitement intermittent par un *traitement d'attaque quotidien.*

3°) Le traitement bi-hebdomadaire a permis de conserver les résultats acquis aux troisième et quatrième mois puisque l'on ne note qu'une seule rechute bactériologique (cas 25).

Au point de vue bactériologique, on ne note pas de bénéfice notable entre le quatrième et le douzième mois puisque les pourcentages des malades restés positifs sont respectivement de 96 % et 97 %.

4°) Comme dans d'autres enquêtes comportant de la Rifampicine (R. PARROT - J. AUGIER), il a été noté que, dans un certain nombre de cas, 18 fois chez 5 malades, il était possible de mettre des bacilles en évidence à l'examen optique, mais ces bacilles ne poussaient pas en culture. (Ceci confirme l'action bactéricide de l'AMP.)

LES RESULTATS RADIOLOGIQUES

AUX 4e - 8e - 12e MOIS

Comparaison de 2 dosages

L'étude statistique des lésions radiologiques initiales des malades répartis dans les deux séries n'a pu montrer de différence significative.

Elles sont réparties dans les deux séries comme suit :

— Lésions bilatérales	69 %
— Lésions unilatérales	31 %
Lésions :	
• multicavitaires	54 %
• unicavitaires	42 %
• infiltrats étendus	4 %

L'appréciation de l'évolution radiologique étant assez subjective, nous conviendrons ce qui suit :

(+++) Amélioration très importante :
— nettoyage radiologique quasi total
— fermeture cavitaire

(++) Amélioration importante :
— nettoyage radiologique de plus de 75 %

(+) Amélioration légère :
— nettoyage radiologique de 25 à 50 %
— diminution du diamètre cavitaire

(0) Inchangé :
— Image radiologique inchangée

(—) Aggravation :
— extension des lésions

Résultats radiologiques aux 4e et 8e mois de traitement

Comparaison des résultats

99 % des images radiologiques relevées au départ sont à inclure dans le groupe III de la classification de Trudeau.

Cependant, on a relevé au quatrième mois :

Dans la série 450 :

— *Plus du tiers des cas* (17 : 38 %) s'est amélioré radiologiquement d'une façon importante.

— *Plus du tiers des cas* (17 : 18 %) s'est amélioré radiologiquement d'une façon légère.

— *Enfin, le reste des malades* (10 : 24 %) n'a pas présenté des modifications radiologiques.

Dans la série 600 :

— *Un quart des malades environ* (10 : 26 %) s'est amélioré radiologiquement d'une façon importante.

— *Plus de la moitié des malades* (23 : 60 %) a présenté une amélioration légère.

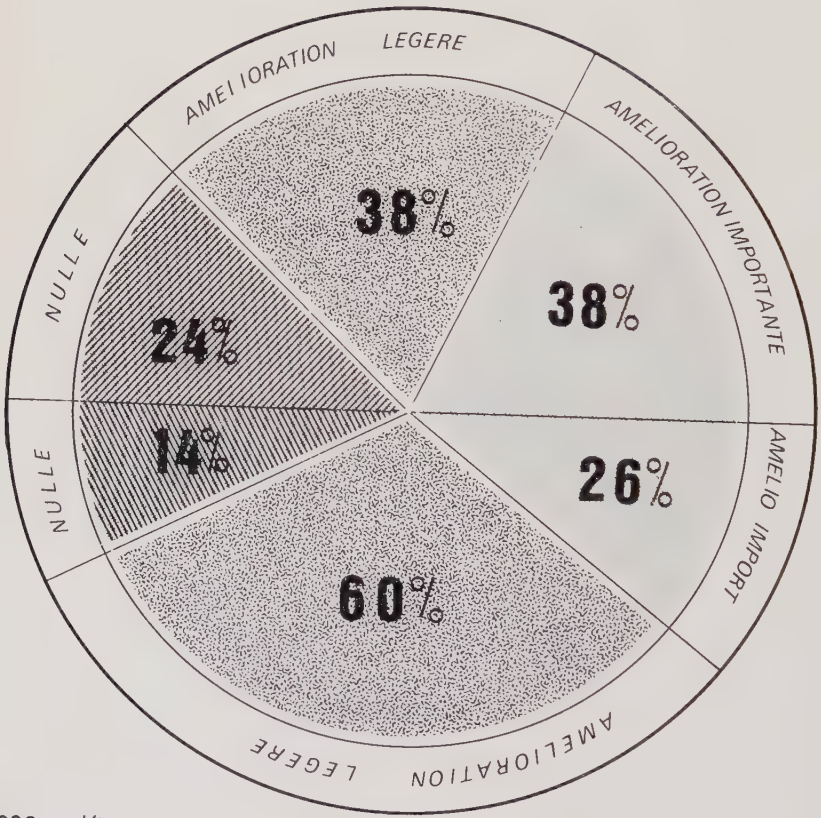
— *Le reste des malades* (3 : 14 %) n'a pas présenté de modification radiologique.

SERIE	Pas de modification (0)	Amélioration légère (+)	Amélioration importante (++)
450 (44 malades)	10 (24 %)	17 (38 %)	17 (38 %)
600 (38 malades)	3 (14 %)	23 (60 %)	10 (26 %)

RESULTATS RADIOLOGIQUES AU 4e MOIS

Comparaison de deux dosages

450 mg.d'AMP pro die



600 mg.d'AMP pro die

DISCUSSION

Il semble que les résultats radiologiques obtenus dans la série 450 soient meilleurs qualitativement que ceux enregistrés dans la série 600.

(38 % contre 26 % d'amélioration importante.)

Par contre, quantitativement, on note plus d'améliorations radiologiques dans la série 600 que 450.
(86 % contre 76 %.)

RÉSULTATS RADIOLOGIQUES AU 8e MOIS

Dans les Centres de Tanger et de Meknès où les malades ont été soumis à un traitement bi-hebdomadaire comportant :

Rifampicine 600 mg
+
Ethambutol 40 mg/kg de poids

On note :

Chez les malades de la série 450 :

— 9 % d'amélioration radiologique *très importante :*
- Guérison par fermeture cavitaire ou bullisation de cavernes détergées.
- Résolution des infiltrats.

— 56 % d'amélioration radiologique importante :
- Réduction importante du diamètre cavitaire.
- Nette régression des infiltrats parenchymateux.

— 32 % d'amélioration légère.

Enfin, pour :

3 % des malades les images radiologiques ont été inchangées.

On ne note aucun cas de rechute ni d'aggravation radiologique.

Dans la série 600 :

On note :

— 6 % d'amélioration très importante.

— 51 % d'amélioration importante.

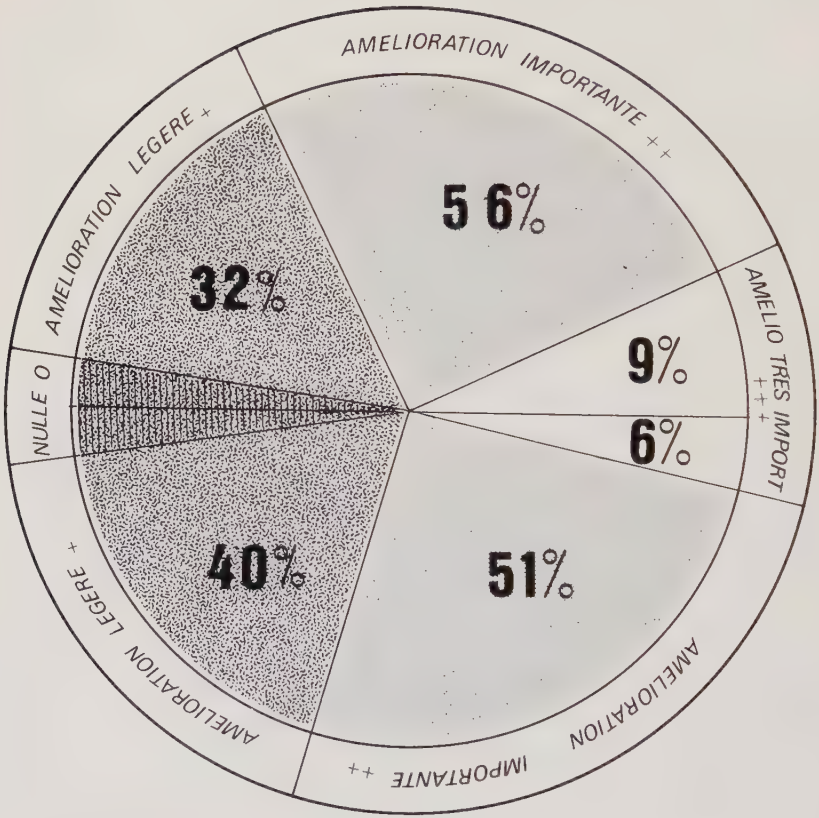
— 40 % d'amélioration légère.

— 3 % image radiologique inchangée.

RESULTATS RADIOLOGIQUES AU 8e MOIS

Centres de Tanger, Meknès

Série 450



Série 600

LÉGENDE:

Amélioration :
nulle (o)
légère (+)
importante (++)
très importante (+++)

• Centre de Ben Karrich exclu

RÉSULTATS RADIOLOGIQUES AU 8e MOIS

Centres de Tanger, Meknès (*)

Traitement bi-hebdomadaire + Rifampicine 600 mg par jour + Ethambutol 40 mg par kg de poids par jour

Améliorations	Nombre de malades	Nulle (0)	Légère (+)	Importante (++)	Très importante (+++)
Série 450	34	3 % — 1	32 % — 11	56 % — 19	9 % 3.
Série 600	35	3 % — 1	40 % — 14	51 % — 18	6 % 2.

(**) Centre de Ben Karrich exclu.

Résultats radiologiques au 12e mois

Dans les Centres Meknès, Tanger

Entre le huitième et le douzième mois de traitement, les bénéfices radiologiques ont été appréciables.

En effet, dans les deux séries :

— Le quart des malades s'est amélioré radiologiquement d'une façon très importante :

- Fermeture cavitaire.
- Régression quasi totale des infiltrats.

— La moitié des malades s'est améliorée radiologiquement d'une façon importante.

— Enfin, un quart des malades a présenté une amélioration légère.

Les résultats radiologiques ont été similaires dans les deux séries.

Un traitement de 12 mois est donc, dans 25 % des cas, suffisant pour guérir *totalement* un tuberculeux chronique.

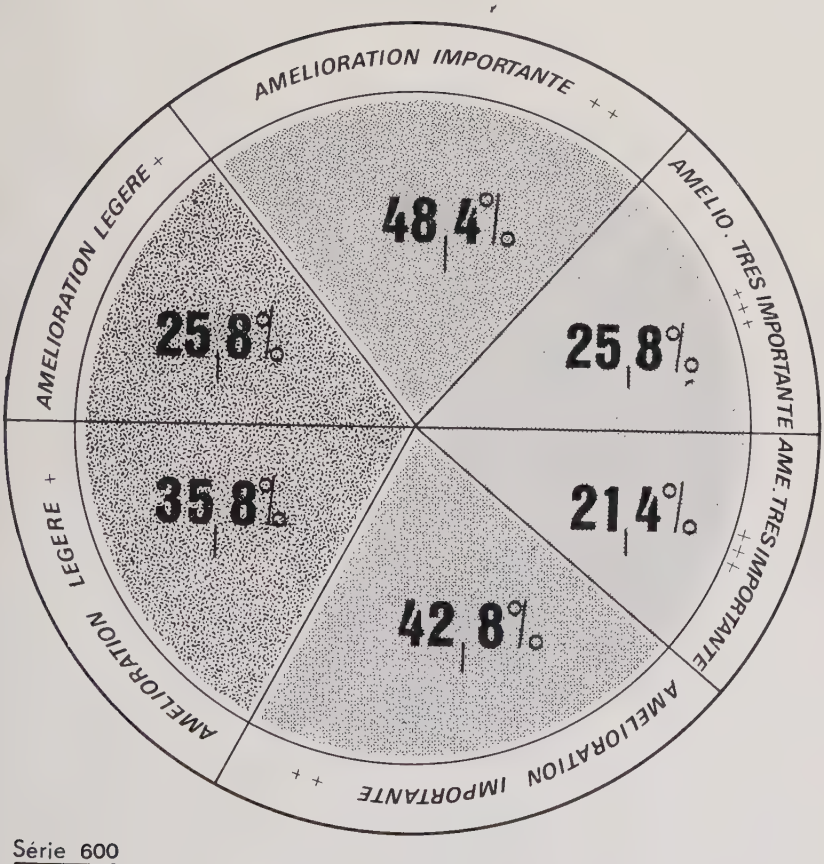
Dans le Centre de Ben Karrich

Les images radiologiques sont demeurées stationnaires.

RESULTATS RADIOLOGIQUES DU 12e MOIS

Centre de Tanger, Meknès

Série 450



Série 600

● Centres de Meknès-Tanger

RÉSULTATS RADIOLOGIQUES AU 12e MOIS

Centres de Meknès, Tanger (*)

Eliminations 8e-12e *mois :* 10 *malades*

		Aggravation	Amélioration légère	Importante	Très importante
Série 450	31	0	8	15	8
		0 %	25,8 %	48,4 %	25,8 %
Série 600	28	0	12	12	6
		0 %	35,8 %	42,8 %	21,4 %

A PROPOS DE QUELQUES CAS

Cas 1. — Aycha YOUS... D. N° 7.268, série 600. Ri 2/39. Sexe fém. - 25 ans.

Tuberculose connue depuis 1964.

Soumise à traitement à base de (SM, INH, PAS), elle développe une résistance secondaire à la SM et à l'INH. Reprise en traitement par association (CS + PZA + ETH) : échec.

Admise dans l'enquête de 2-1-1969.

Résultats cliniques :

— Poids : amaigrissement de 5 kg.
— VS : normalisée tardivement au sixième mois.
— Tolérance excellente.

Résultats bactériologiques :

— Crachats ; cultures et examens directs négatives au cinquième mois et le resteront.

Résultats radiologiques :

— Un exemple de guérison radiologique par détersion et bullition cavitaire (voir p. 72) (voir iconographie P...).

Cas 2. — Moham.-Ah ; ZERI... D. N° 20.384, série 600. Sexe masc. - 17 ans.

Tuberculose connue depuis 1968.

Révélée aux titrages résistante primaire à l'INH et à l'ETH. Développe à la suite des traitements une résistance secondaire à la SM.

Repris en traitement par association (PZA + CS + ETB) : échec.

Admis dans l'enquête le 15-10-1968.

Résultats cliniques :

— Poids : prise de poids 8 kg en 12 mois.
— VS : normalisée au quatrième mois.
— Tolérance : excellente.

Résultats bactériologiques :

— Crachats : négatives aux cultures du quatrième mois et à l'examen direct du cinquième mois.

Résultats radiologiques :

— Un exemple de guérison radiologique par résolution quasi totale des infiltrats (voir p. 73) (voir iconographie P...).

Cas 3. — Zohra Moh. Ouad. D. N° 19.215, série 600. Sexe fém. - 25 ans.

Tuberculose découverte en 1967 au cours d'une consultation prénatale.

A l'enquête sociale on découvre le mari tuberculeux INH résistant.

Elle développe, à la suite des traitements antérieurs, une résistance à la SM INH ETH.

Admise dans l'enquête le 14-10-1968.

Résultats cliniques :

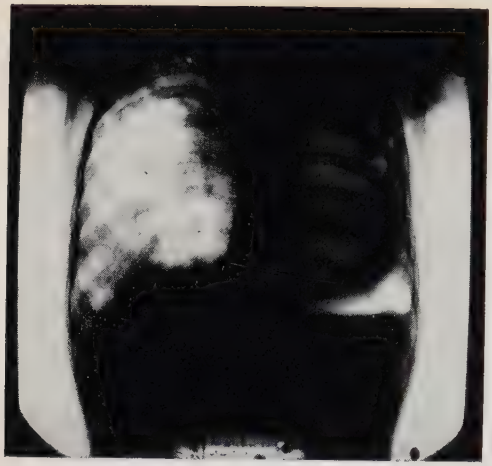
— Poids : amaigrissement de 5 kg.
— VS : normalisée au deuxième mois.
— Tolérance : arthralgies épaule droite ; prurit difficile à imputer au traitement (parasitose cutanée ?).

Résultats bactériologiques :

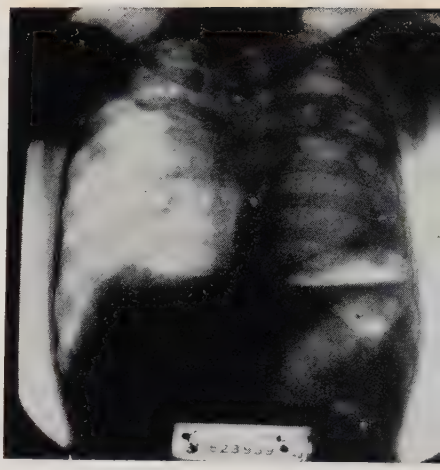
— Crachats : cultures négatives au quatrième mois.
— Examens directs négatifs au cinquième mois.

Résultats radiologiques :

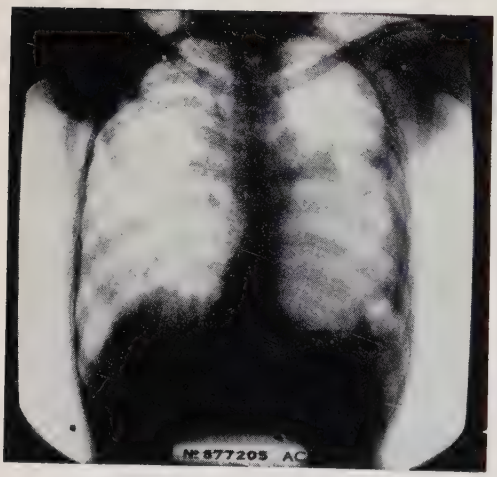
— Un exemple de guérison radiologique par nettoyage des infiltrats et fermeture cavitaire (voir p. 74).



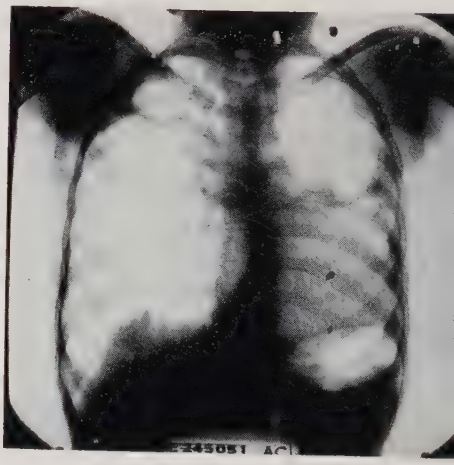
MOIS 0



MOIS 4



MOIS 8



MOIS 12

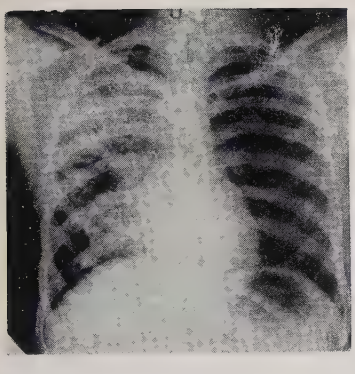
Mois 0 : A droite : lésion ulcéronodulaire du sommet.
A gauche : lésion fibrocaséeuse rétractile.

Mois 4 : A droite : les parois de la cavité sont amincies.
A gauche : rétraction plus importante en particulier sur les lésions fibrocaséeuses du sommet.

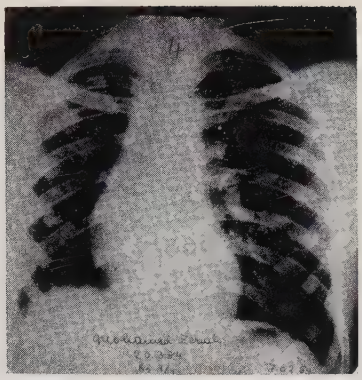
Mois 8 : Soufflage et détersion de la cavité du sommet droit.
A gauche : bullisation complète du lobe supérieur.

Mois 12 : Le processus de guérison par bullisation s'accentue.

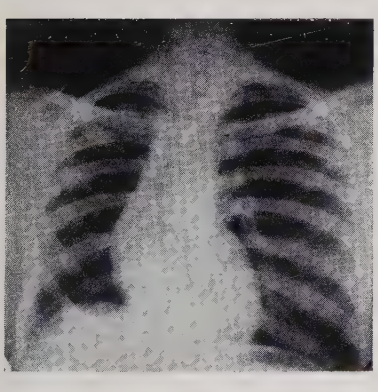
Mohamed Ah. Zer... cas 2



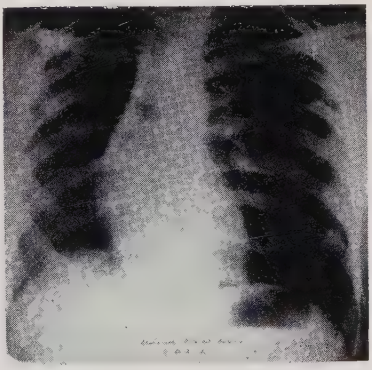
MOIS 0



MOIS 4



MOIS 8



MOIS 12

Mois 0 : Lésions ulcérocaséeuses rétractiles du poumon droit.

Mois 4 : Nettoyage des lésions caséeuses.
Persistance de cavités qui évoluent vers la détersion.

Mois 8 : Disparition quasi totale des infiltrats.
Le processus de bullisation cavitaire se poursuit.

Mois 12 : Stabilisation des lésions par fibrose et rétraction.

CHAPITRE V

CONCLUSION

Au terme de cette enquête thérapeutique, il nous semble important de dégager les quelques idées suivantes :

1) - *L'utilisation de l'association thérapeutique Rifampicine (AMP) et Ethambutol (ETB), dans les cas de tuberculose pulmonaire polyrésistante en traitement d'abord quotidien (6 jours sur 7), puis, bi-hebdomadaire, aux posologies suivantes :*

— *En traitement d'attaque de 4 mois :* 1 500 mg d'ETB par jour + soit 450 mg d'AMP — série 450 de notre enquête — soit 600 mg d'AMP — Série 600.

— *Puis d'entretien au-delà du quatrième mois :* dans notre enquête jusqu'au douzième mois : 40 mg/kg de poids 2 jours par semaine d'ETB + 600 mg d'AMP pro die : 2 fois par semaine également, *s'est révélée d'une très nette efficacité thérapeutique.*

En effet, le taux de conversion de l'expectoration s'élève à plus de 95 %.

Les résultats cliniques et radiologiques sont, en général, appréciables.

La tolérance aux posologies utilisées est excellente : aucun cas de toxicité ou effet secondaire n'est à signaler.

2) - Les résultats cliniques, bactériologiques et radiologiques obtenus avec les deux dosages d'AMP (450 mg et 600 mg) sont comparables et ne présentent pas de différence significative.

Cependant :

3) - Un traitement limité à 4 *mois est insuffisant.* En effet, avec l'arrêt de la Rifampicine au quatrième mois, et la poursuite de l'Ethambutol en monothérapie, à raison de 40 mg/kg de poids 2 fois par semaine, au-delà de cette date, les résultats bactériologiques et radiologiques relevés sont loin d'être brillants.

(50 % de rechutes.)

La Rifampicine doit donc être utilisée au-delà du quatrième mois si on veut conserver les bénéfices acquis.

4) - *Le passage d'un traitement quotidien à un traitement bi-hebdomadaire après le quatrième mois n'altère pas les résultats.*

Ce fait est intéressant à signaler car il permet de réduire le coût du traitement.

En effet, dans une politique antituberculeuse de masse, on doit tenir compte des deux aspects d'une thérapeutique :

a) *Son efficacité ;*

b) *Son prix de revient.*

Or, si l'efficacité de cette association est un fait acquis, il n'en reste pas moins qu'elle demeure, hélas, bien au-dessus des possibilités financières de certains pays en voie de développement.

5) - La Rifampicine s'est avérée, en matière de tuberculose, une drogue très précieuse, aussi *doit-on la manier avec clairvoyance et quand il le faut.*

En effet, une utilisation intempestive de cette drogue risque de faire émerger, dans les années à venir, des souches résistantes.

6) - Il serait très profitable que soit dressée une carte de valeur des différents types d'associations médicamenteuses par rapport aux résistances rencontrées.

Il est, en effet, inutile et dangereux de laisser chaque phtisiologue faire des *essais* plus ou moins heureux, et qui seront souvent préjudiciables au malade. Il nous semble que la direction de cette recherche pourrait être prise en main dans chaque pays par un *organisme central,* afin que ce problème soit au plus vite résolu.

En terminant, nous répétons *que la lutte antituberculeuse est un tout, un tout au sein d'un même pays, un tout à l'échelle des autres nations, et qu'un front de lutte antituberculeuse qui se veut parfait et sans brèche doit, obligatoirement, réunir et harmoniser les efforts conjoints et solidaires des pays développés et ceux en voie de l'être.*

Vu : *Le président de Thèse,*

L. Lareng

Vu et permis d'imprimer :
A Toulouse, le 20 avril 1971

Le Président du Conseil de l'Université :

L. Lareng

BIBLIOGRAPHIE

1. Bariéty, M. Bonniot, R. Bonnaud, G.M. Saint-Paul (Paris). — « Tuberculoses à bacilles d'emblée résistants à l'Isoniazide et à la Streptomycine ». *Rev. Tub. Pneum. 1966*, T. 30, N° 9-10, pp. 973.
2. Baudens, Y.A. Chabbert. — Rifampicine : bactéricide et bactériospause. *Pathologie biologique*, vol. 17, N° 7-8, pp. 391-397.
3. Bourgeois P., Schipman - cl. — Traitements d'attaque et traitements de relais de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum. Symposiome Rifadine*, 1969, T. 33 *bis*, p. 239.
4. Brocard H., Akoum G., de Pierre A., Muon.n, Tobé FM. (Paris). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum.*, T. 33, N° 2 1969, pp. 211-222.
5. Brouet G., Modai J., Verquez P. — « Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie ». *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, p. 121.
6. Canetti G.M., Le Lirzin Porven G. (Paris). — Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 91-94.
7. Canetti G., Kreis B., R. Thibier (Paris). — Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France. *Rev. Tub. Pneum.* 1967, T. 31, N° 4, pp. 433-474.
8. Canetti G., Kreis B., Thibier R., J. Crosset, Gluszyk J. (Paris). — Fréquence et caractères de résistance primaire dans 2 144 cas de tuberculose pulmonaire provenant de diverses régions de France. *Rev. Tub. Pneum.*, T. 28, N° 11, pp. 1-115.
9. Canetti G., Le Lirzin, M. Proven, G. Rist, N. et Grumbach F. — Some comparative aspects of Rifampicine and Isoniazid. *Tubercle. Lond.* 49. 367.
10. Constans P., Morin Y., Saint-Paul M., Bonnaud G., Couryc, Bariéty M. (Paris). — 56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Rifampicine-Isoniazide selon une expérimentation codifiée. *Rev. Tub. Pneum.* T. 33, N° 2, 1969, pp. 149-161.
11. Constans P., M. Saint-Paul, Morin Y., Bonnaud G., Bariéty M. (Paris). — Rifampicine. Première étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pulmonaires. *Rev. Tub. Pneum.*, T 32, N° 8, 1962, pp. 991-1 006.
12. Curci G., Ninni A., Scoles E. — Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 81-90.

13. Despierres G., Gignoux M. (Lyon). — Essai clinique de la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum.*, 1969, T. 33 *bis*, pp. 345-348.

14. Dieudonné P., M. Bru, Tardieu P., Gatineau Y. — Utilité de la Rifadine dans la tuberculose chronique en milieu sanatorial. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 279-282.

15. Delaude A., Monnier J., Albaredel, Bourse R., M^me^ J. Puel. — La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire - Premiers résultats. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 155-162.

16. Gladys, Hobby. — Primary drug resistance A. Initial observation on the incidence of resistance to Rifampin and Ethambutol. *Amer. rev. of resp. dis.* vol. 99, 1969, pp. 777-779.

17. Favez G., Cl. Willa (Suisse). — Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 199-206.

18. Fréour Paul (Bordeaux). — Dans les pays développés, intégration ou spécialisation dans la lutte contre la tuberculose. *Rev. Tub. Pneum.* 1967, T. 31, N° 5, pp. 577-588.

19. Grassi, Cornia G., Ciriani C., Garimoldi M., Ginesu F., Mandler F., Perna G, Pradella F. — Traitement des cas de tuberculose chronique avec Ethambutol et Prothionamide associés à Rifampicine ou Capreomycine. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 225-230.

20. Grumbach F. (Paris). — Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide - Activité expérimentale chez la souris. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 53-58.

21. Gyselen A., Verbist L., Cosemans J., Tacquet L.M. et Vandenberch E. 1968. — Rifampicine and Ethambutol in the re-treatment of advanced pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. dis.* 98.933.

22. Gyselen A., Simon, Pouthier T. (1969). — Clinical results in first treatment and re-treatment of advanced pulmonary tuberculosis with Rifampicine (abstract). *Tubercle Lond.* 50 328.

23. Gyselen A., Prignot J., R. de Brabandère, L. Verbist, F. Simon, Pouthier. — La Rifampicine dans les reprises de traitements des tuberculoses pulmonaires à bacilles polyrésistants. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 223-224.

24. Kairouani A. — Bilan rétrospectif de la lutte antituberculeuse dans la province de Tanger (Maroc) de 1960 à 1968. *Thèse doctorat en médecine Strasbourg* 1969.

25. Lahlou M. — Sur trois types de traitement per os de la tuberculose pulmonaire. *Thèse doctorat médecine* 1969 *Bordeaux.*

26. Lutz A., M^me^ M.A. Berger. — Données expérimentales sur l'action antituberculeuse « in vitro » et « in vivo » du D,2,2. *Annales Institut Pasteur* 1962, p. 103.

27. Maija Ware, O. Heinivaara. — Clinical experience of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with Rifampicin combined with Ethambutol and Capreomycine. *Scandinavian journal of Resp. dis.* N° 69, pp. 59-63.

28. Macquet V. (Tourcoing). — L'association Rifampicine-Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique - Etude préliminaire (A propos de 8 observations). *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 277-278.

29. Martin Delalande J., R. Jaubertie, A. Djebarr, Phan Trong Guyen (Les Pins). — « Ethambutol et Rifampicine tuberculostatiques majeurs ». *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33, N° 1, pp. 95-110.

30. Michel F.B. — Conduite du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire. *Thèse doctorat médecine* 1967 Montpellier.

31. Moline C., Sirot J., Cheminat C.L., Petit R. — Le thionamide de l'acide alphapropyl isonicotinique ou 1321 TH dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1964, T. 28, N° 12, pp. 1261-1288.

32. M. Neuman. — Les Rifamycines. *Concours médical* 1965, pp. 1988-1992.

33. Nitti C., Ninni A. (Naples). — La mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux à la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 25-25.

34. Noufflard, Guyloe H., Berteaux S. (Paris). — Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse du thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide de LE 1321 TH (9.778 RF). *Rev. Tub. Pneum.* T. 26, N° 12 1962, pp. 1204-1215.

35. Oudet P., Burghard G. — Résultats préliminaires observés après trois mois de traitement par Rifampicine chez 19 tuberculeux pulmonaires. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 343-344.

36. Parrot R., Augier J., Aubriot G., Baron A., Cahu J., Deshais B., La Parre C., Marchal G., Naghavi H., Plawner S., Schoepff G. — Evolution bactériologique sous Rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique étendue richement bacillifères à bacilles polyrésistants. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 253-276

37. Pines A., Raafat H., Bundi R. (1969). — The Rifamycine with other drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, Lond. 48, 218.

38. Puech P., A.M. Schlesinger, Blin F. — Aspects bactériologiques épidémidogiques et thérapeutiques de la résistance primaire chez les étudiants tuberculeux hospitalisés. *Rev. Tub. Pneum.*, T. 28, N° 12, 1964, pp. 1231-1259.

39. Rist N. (Paris). — La résistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 33-38.

40. Tacquet A., Savinel E., Devuider B., Duthoita .— La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1969, T. 33 *bis*, pp. 135-146.

41. Véran P., Moigneteau C., Tricherau et Rist N. (Paris). — Le 1 314 TH ou thionamide de l'acide acéthyl isonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaire. *Rev. Tub. Pneum.* 1959, T. 23, N° 5-6, pp. 533-569.

42. VERBIST L. et GYSELEN (1969). — Antituberculosis activity of Rifampicine « in vitro » and the concentrations obtained in human blood. *Amer. Rev. resp. dis.* 98.923.

43. VIALLIER J. (Lyon). — Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la Rifampicine sur les mycobateries - Les souches résistantes et leurs caractéristiques. Les concentrations sanguines chez les tuberculeux pulmonaires traités. *Rev. Tub. Pneum.* T. 33 *bis*, pp. 39-52.

44. WELL G., LÉVY A., GUIGNON J.P., PETION G., LECOQ H. — « La résistance primitive du bacille tuberculeux aux antibiotiques ». « Etude bactériologique et thérapeutique à propos de 23 observations ». *Rev. Tub. Pneum.* 1964, T. 28, N° 11, pp. 1159-1180.

Imp. Fournié, 27 boul. Riquet, Toulouse D. L. 2343